

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-31265

⑬ Int. Cl.³
C 07 D 239/06

記載記号 庁内整理番号
6529-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)2月12日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全6頁)

⑮ 発明の名称 テトラヒドロピリミジン誘導体の製造方法

⑯ 特 願 平1-163483

⑰ 出 願 平1(1989)6月26日

⑱ 発 明 者 松 村 興 一 大阪府茨木市寺田町12番9号
⑱ 発 明 者 真 野 光 彦 兵庫県川西市鶯が丘18番地の11
⑱ 発 明 者 西 村 立 雄 大阪府豊中市宮山町4丁目16番5号
⑱ 発 明 者 杉 山 良 雄 大阪府豊中市曾根東町1丁目3番18号 武田薬品工業株式
会社南天寮内
⑲ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号
⑳ 代 理 人 弁理士 青 山 葆 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

テトラヒドロピリミジン誘導体の製造方法

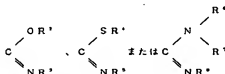
2. 特許請求の範囲

(1)一般式 I



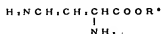
[I]

(式中、XはC≡N、C(OR')、



を表わし、R'、R'およびR'はそれぞれ低級アルキル基を表わし、R'、R'、R'、R'およびR'はそれぞれ水素または低級アルキル基を表わす)で示される化合物またはこれらの塩を

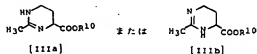
一般式 II



[II]

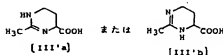
(式中、R'は水素または低級アルキル基を表わす)で示される化合物またはその塩と反応させることを特徴とする

一般式 III



(式中、R¹⁰は水素または低級アルキル基を表わす)で示されるテトラヒドロピリミジン誘導体またはその塩の製造方法。

(2)一般式 I で示される化合物またはその塩を一般式 II で示される化合物またはその塩と反応させ、必要ならば加水分解することによって



で示されるテトラヒドロピリミジンカルボン酸またはその塩の製造方法。

(3)一般式 I で示される化合物またはその塩を

一般式Ⅱで示される化合物の光学活性体またはその塩と反応させ、必要ならば加水分解することを特徴とする式Ⅲで示されるテトラヒドロピリミジンカルボン酸の光学活性体またはその塩の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は医薬、農薬あるいは液晶などの有機エレクトロニクス材料等の合成中間体として有用な1,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸あるいは3,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸およびその光学活性体の製造方法に関する。

従来の技術

エクソイン(1,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸または3,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸)が透過圧調節作用を有することはトレバー(TREVER)が特許(特開昭57-10000)で明らかにしている。また、トレバーは「*Journal of Biochem.*」, 149, 135(1985)あるいは「*Journal of Biochem.*」, 149, 135(1985)によって報告されているが、合成法に関しては、未だ報告されていない。一方近縁化合物である1,4,5,6-テトラヒドロ-4-ピリミジンカルボン酸はホルムアミン誘導体とDL-2,4-ジアミノ酪酸とを希エタノール中で反応させることにより合成する方法がブラウン(BROWN)[*Journal of Organic Chemistry*, 19, 62, 4039]により報告されている。しかしながら、この文献には本願発明で特定された化合物は含まれていない。更に、いずれの文献にも、光学活性体の合成についての知見は未だ報告されていない。

本発明は、光学活性な1,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸またはその塩と反応させ、必要ならば加水分解することにより一般式Ⅲで示される化合物またはその塩と直接または溶媒中で反応させるか、あるいは塩基の存在下に溶媒中で反応させ、必要ならば加水分解することにより一般式Ⅲ

の式で示される化合物またはその塩と直接または溶媒中で反応させるか、あるいは塩基の存在下に溶媒中で反応させ、必要ならば加水分解することにより一般式Ⅲ

エステルを合成により収率よく簡便に製造する方法を提供することを目的とするものである。

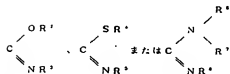
課題を解決するための手段

本発明者らは、工業的に有利な製造方法を確立すべく鋭意検討した結果、一般式Ⅰ



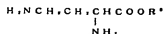
[I]

(式中、XはC≡N、C(OR')₂、

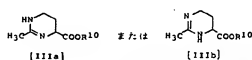


を表わし、R'、R''およびR'''はそれぞれ低級アルキル基を表わし、R''、R'''、R'''およびR'''はそれぞれ水素または低級アルキル基を表わす)で示される化合物またはこれらの塩を

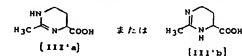
一般式Ⅱ



[II]



(式中、R'は水素または低級アルキル基を表わす)、あるいは式Ⅲ



で示されるテトラヒドロピリミジン誘導体を高収率で得る簡便な方法を見出し、本発明を完成するに至った。

一般式Ⅱおよび式Ⅲの化合物は共鳴構造を有しておりⅡaあるいはⅡbおよびⅢaあるいはⅢbの構造式で表わすことができる。本明細書では以後、便宜上ⅡaおよびⅢaの構造式を用いるが、

当然目bおよび目'の構造をも包含するものである。

また、一般式aないし目'で示される化合物はピリジン環の4位に不斉中心を有し、光学活性体として存在しうる。本発明は、分割された、光学活性体、それらの混合物を含め、いずれの光学活性体も包含する。

以下、本発明についてより具体的に説明する。

本明細書において、「低级アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖または分枝状アルキル基を意味し、例えば：メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルが挙げられる。

一般式Iで示される化合物またはその塩としては、アセトニトリル、オルト酢酸メチル、オルト酢酸エチル、メチルアセトイミデート、エチルアセトイミデート、アセトアミジンまたはその塩があげられる。

一般式IIで示される化合物としては、

2,4-ジアミノ酪酸、2,4-ジアミノ酪酸メ

ルアミン、ピリジンなどの有機塩基があげられる。これらの塩基の使用量としては一般式IおよびIIの塩に対して1～20当量を用いられるが、使用した塩を中和できる量を用いれば十分である。

一般式Iで示される化合物またはその塩は、一般式IIで示される化合物またはその塩に対して通常1～100当量を用いて反応を行うが、大過剰を用いてもさしつかえはない。

反応温度は-50～250℃、好ましくは0～150℃で行われる。

反応は通常0.5～4時間で終了し、反応終了後、通常用いられる分離法を用いてもよいが、イオン交換樹脂を用いることにより容易に目的物を単離することができる。

一般式IIで示される化合物としてエステル誘導体を用いた場合には、中間に生成するIIIのエステル誘導体を精製することなく加水分解することによってカルボン酸誘導体へ導くことができる。加水分解の条件としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど

テル、2,4-ジアミノ酪酸エチル、2,4-ジアミノ酪酸プロピルおよびこれらの塩などがあげられる。またこれらはD,L-体あるいは光学活性体のいずれかを用いてもよい。

一般式IおよびIIの塩としては通常用いられる塩酸、硫酸などの無機酸あるいは酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸が用いられる。

本反応の溶媒としては、水、メタノール、エタノール、プロパノールのようなアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸、プロピオン酸のような有機酸、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。これらは単独あるいは混合して用いることができる。本反応に用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどの無機塩基、トリエチ

ルのアルカリ性水溶液、塩酸、硫酸などの酸性水溶液あるいはアンバーライト1R-120Bのようなイオン交換樹脂を用いて行うことができる。

一般式IIで示される化合物またはその塩として、光学活性体を用いる場合には必要量の塩基の存在下に反応させ、必要ならば酸性水溶液あるいはイオン交換樹脂などを用いて加水分解することによって、式IIIで示される化合物の光学活性体を容易に得ることができる。

一般式IIIまたは目'で示される化合物は、そのピリジン環に塩基性の置換原子を有し、塩酸、硫酸、臭化水素酸などの無機酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸と塩を形成する。また、一般式III'で示される化合物のカルボキシ基は、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムのようなアルカリ土類金属との塩や、アンモニウム塩等を形成する。これらの塩は、公知の方法により他の塩や、逆離の化合物に変えることができる。

〔実施例〕

以下本発明を実施例により、さらに詳しく説明する。

実施例1

塩酸アセトアミジン(57 mg)、2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩(96 mg)、酢酸ナトリウム(164 mg)および酢酸(5 ml)を混合し、加熱還流下24時間かきまぜた。1,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸(Ⅲ')の生成率:20.1%(高速液体クロマトグラフィーより決定)。

高速液体クロマトグラフィー条件

カラム : イナートジルODS(4.6mmφ×250mm)

溶離液 : 0.05M AcOH.NH₄:CH₃CN = 9:1

流速 : 1 ml/min

検出 : UV 220 nm

(標品には実施例5に示した条件で反応させて得られた粗結晶を分取高速液体クロマトグ

ラフィーで精製したサンプルを用いた)

ラフィーで精製したサンプルを用いた)

実施例2

塩酸アセトアミジン(189 mg)、L-2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩(191 mg)、1Nナトリウムメトキシド-メタノール(4 ml)およびメタノール(2 ml)を混合し、50℃で16時間反応させた。化合物Ⅲ'の生成率:98.9%。

高速液体クロマトグラフィーより(S)-体と決定。

高速液体クロマトグラフィー条件

カラム : CHIRAL PAK WH(ダイセル製)

カラム温度:50℃

溶離液 : 0.25mmol CuSO₄

流速 : 1 ml/min

検出 : UV 220 nm

実施例3

アセトニトリル(205 mg)、2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩(96 mg)、酢酸ナトリウム(82 mg)および酢酸(5 ml)を混合し、加熱還流下48時間

表1

No.	反応溶媒	反応条件	生成率(%)
1	EtOH 2.5ml H ₂ O 2.5ml	還流 24時間	33.8
2	H ₂ O 5ml	還流 24時間	17.7
3	AcOH 5ml	室温 48時間	53.5
4	AcOH 5ml	80℃ 24時間	73.2
5 1)	AcOH 5ml	還流 48時間	77.4
5 2)	AcOH 5ml	還流 24時間	18.7

1)メチル アセトイミダート塩酸塩(22 mg)

を24時間後追加

2)L-2,4-ジアミノ酪酸(59 mg)を用い、塩基無添加

実施例7

メチル アセトイミダート塩酸塩(220 mg)、L-2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩(191 mg)、1N水酸化ナトリウム(4 ml)および水(2 ml)を混合し、50℃で16時間かきまぜた。化合物Ⅲ'の生成率:87.2%(S)-体。

実施例8

メチル アセトイミダート塩酸塩(3.95g)、
2,4-ジアミノ酪酸(5.73g)、酢酸ナトリウム(7.88g)および酢酸(150ml)を混合し、加熱還流下8時間かきまぜた。メチル アセトイミダート塩酸塩(1.32g)を追加し、更に加熱還流下15時間かきまぜた。不溶物をろ過し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物を水(100ml)に溶解し、アンバーライト1R-120B(H⁺)(150ml)のカラムに吸着させた。水(1.5l)で洗浄し、1Nアンモニア水(700ml)で溶出した。溶出液を減圧下に濃縮し、残留物を水で希釈したのち凍結乾燥した。得られた粉末をメタノールに溶解後活性炭処理し、メタノール-エーテルから再沈殿して1,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸の無色粉末(3.22g, 75.5%)を得た。

融点:280℃以上。

元素分析値:C₁₀H₁₀N₂O₂として

計算値:C,50.69;H,7.09;N,19.71

実測値:C,50.31;H,7.19;N,19.42

6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸の無色結晶(1.24g, 87.2%)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +165.8$ (C=1.0, メタノール)

実施例10

メチル アセトイミダート塩酸塩(2.19g)、メチル L-2,4-ジアミノブチラート二塩酸塩(2.05g)、酢酸ナトリウム(3.28g)および酢酸(50ml)を混合し、室温で8時間かきまぜた。メチル アセトイミダート塩酸塩(1.10g)を追加し、同温度で15時間かきまぜた。不溶物をろ過し、ろ液を減圧下に濃縮乾燥した。残留物をクロロホルム(100ml)に溶解し、不溶物をろ過した。ろ液を減圧下に濃縮乾燥し、残留物を水(100ml)に溶解した。アンバーライト1R-120B(H⁺)(50ml)を加えて1時間かきまぜた。樹脂を分離し、水(5×150ml)で洗浄した。1Nアンモニア水(2×100ml)で溶出し、溶出液を減圧下に濃縮した。残留物を水で希釈し、凍結乾燥した。得られた粉末をメタノール-エーテ

¹H-NMR(D₂O, 内部基準3-(トリメチルシリル)プロピオン酸-2,2,3,3-d, ナトリウム塩):δ:2.12(2H, q, J=6Hz, CH₂), 2.24(3H, s, CH₃), 3.16-3.57(2H, m, CH₂), 4.07(1H, t, J=5Hz, CH)

実施例9

メタノール(300ml)に、メチル アセトイミダート塩酸塩(2.19g)およびL-2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩(1.91g)を加え、氷浴で激しくかきまぜながら1Nナトリウムメトキシド-メタノール(40ml)を滴下した。氷浴で10分間、室温で48時間かきまぜた。反応液を濃縮した後、少量の水に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー(メルク社製シリカゲルNr.7735 120g, 95%含水アセトン)に付した後、95%、80%及び75%含水アセトン(各500ml)および70%含水アセトン(1000ml)を用いて溶出した。該当分画を減圧下に濃縮した後、アセトン(100ml)を加え粉末化、上層を捨て再びアセトン(100ml)を加えてろ取して、(S)-1,4,5,

ルから再沈殿して(S)-1,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸の無色結晶(0.69g, 48.5%)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +161.4$ (C=0.5, メタノール)

実施例11

実施例10と同様に反応させ、不溶物をろ過した。ろ液を減圧下に濃縮乾燥し、残留物をクロロホルム(100ml)に溶解した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧下に濃縮乾燥した。残留物を1N塩酸(100ml)に溶解し、室温で24時間かきまぜた。アンバーライト1R-120B(H⁺)(50ml)のカラムに吸着させ、水(500ml)で洗浄した。1Nアンモニア水(300ml)で溶出し、溶出液を減圧下に濃縮した。残留物を水で希釈し、凍結乾燥した。得られた粉末をメタノール-エーテルから再沈殿して(S)-1,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸の無色結晶(0.58g, 40.8%)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +166.4$ (C=0.5, メタノール)

<発明の効果>

本発明によれば、一般式ⅢおよびⅣで示される化合物およびその塩ならびにそれらの光学活性体が収率よく簡便に製造できる。

特許出願人 武田薬品工業株式会社
代 理 人 井 理 士 貴 山 廣 ほか1名